

# 促排卵方案对不同分期子宫内膜异位症患者累积活产率的影响

郑娟, 刘琴, 孙晶雪, 蔡嘉力, 任建枝\*

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 22176159); 厦门市医学优势亚专科建设项目(项目编号: 厦卫科教[2018] 296 号文); 厦门市医疗卫生指导性项目(项目编号: 3502Z20214ZD1189)

作者单位: 361000 福建 厦门, 中国人民解放军陆军第七十三集团军医院生殖中心

作者简介: 郑娟, 毕业于南京医科大学, 硕士研究生, 副主任医师, 主要研究方向为辅助生殖技术、子宫内膜异位症等

\* 通信作者, E-mail: renjz121@126.com

【摘要】目的 探讨改良长方案和拮抗剂方案对不同分期子宫内膜异位症患者累积活产率的影响。

方法 回顾性分析中国人民解放军陆军第七十三集团军医院生殖中心 2013 年 1 月至 2022 年 12 月行体外受精/卵胞浆内单精子注射胚胎移植(in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)治疗的子宫内膜异位症患者的临床资料, 共 2 006 个周期。根据子宫内膜异位症患者病情分为 I ~ II 期组和 III ~ IV 期组, 每组根据促排卵方案分为两个亚组。使用 1:1 倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)两亚组患者基本情况并比较临床结局。采用多因素 Logistic 回归分析探讨子宫内膜异位症患者鲜胚移植累积活产率的影响因素。结果 不同分期子宫内膜异位症患者匹配前后, 改良长方案组累积活产率均较拮抗剂方案组显著升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 促排卵方案、年龄、不孕年限、窦卵泡数(antral follicle count, AFC)是子宫内膜异位症患者累积活产率的独立影响因素( $P < 0.05$ ), 而与其子宫内膜异位症分期无显著相关( $P > 0.05$ )。结论 不同分期子宫内膜异位症患者使用改良长方案的累积活产率均较拮抗剂方案显著提高。

【关键词】子宫内膜异位症; 促排卵方案; 累积活产率; 倾向性评分匹配

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2024)12-050-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.13

## The effects of ovarian stimulation protocols on the cumulative live birth rates of endometriosis patients of different stages

Zheng Juan, Liu Qin, Sun Jingxue, Cai Jiali, Ren Jianzhi\*

Center of Reproductive Medicine, 73rd Group Army Hospital of PLA, Xiamen Fujian 361000, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail: renjz121@126.com

【Abstract】Objective To investigate the impact of modified long protocol and antagonist protocol on cumulative live birth rates in patients with endometriosis of different stages. Methods Retrospective analysis the clinical data of patients with endometriosis who underwent in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (IVF/ICSI-ET) in the reproductive center of 73rd Group Army Hospital of PLA from January 2013 to December 2022, totally 2 006 cycles were included. Patients were divided into two groups according to their endometriosis stage: stage I ~ II group and stage III ~ IV group. Each group was subdivided into two subgroups based on the ovarian stimulation protocols. We utilized the propensity score matching (PSM) method to match the clinical characteristics of the two subgroups and analyzed the clinical outcome. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the factors affecting the cumulative live birth rate of fresh embryo transfer in endometriosis patients. Results The cumulative live birth rate in the modified long protocol group was significantly higher than that in the antagonist protocol group both before and after matching patients with endometriosis of different stages, and the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that ovarian stimulation protocols, female age, infertility duration, and antral follicle count (AFC) were the independent factors affecting the cumulative live birth rate of patients with endometriosis ( $P < 0.05$ ), while endometriosis stage was not significantly associated with it( $P > 0.05$ ). Conclusion The cumulative live birth rates for patients with endometriosis at different stages, who used the modified long protocol, are significantly higher than those of patients who used the antagonist protocol.

【Key words】endometriosis; ovarian stimulation protocol; cumulative live birth rate; propensity score matching

子宫内膜异位症(简称内异症)是育龄期妇女常见的全身异质性疾病,主要表现为继发性痛经和不孕,其不孕症发病率高达 50%<sup>[1]</sup>,严重影响患者生活质量。2022 年子宫内膜异位症患者生育力保护的中国专家共识指出诊断明确的内异症相关不孕患者,无论内异症分期如何,均可直接采取体外受精/卵胞浆内单精子注射胚胎移植(in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)助孕<sup>[2]</sup>。对于接受治疗的患者,内异症可能对卵巢反应性、卵子质量、子宫内膜容受性等方面产生不利影响,从而降低了 IVF 的成功率<sup>[3-4]</sup>。但是不同内异症分期对 IVF 临床结局的影响尚无定论,多数研究显示内异症病情严重程度与 IVF 妊娠率呈负相关,相较于Ⅲ~Ⅳ期内异症患者,Ⅰ~Ⅱ期患者获卵率、优质胚胎率及临床妊娠率显著升高<sup>[5-6]</sup>。但也有研究认为Ⅰ~Ⅱ期和Ⅲ~Ⅳ期内异症患者 IVF 临床结局无明显差异<sup>[7]</sup>。

控制性促排卵是 IVF 的关键环节。对于内异症患者,通过促性腺素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激动剂降调节的长方案和超长方案是经典选择<sup>[8-9]</sup>。近年来, GnRH 拮抗剂方案因其灵活便利、对患者友好的特性而逐渐受到欢迎。一些研究显示拮抗剂方案在内异症患者中亦可取得和激动剂等同的效果<sup>[10-11]</sup>。但内异症的进展和严重程度是否会对不同方案的结局造成影响依然不清楚。本研究分层讨论不同分期内异症患者分别使用激动剂和拮抗剂方案行 IVF 助孕的相关结局,旨在为临床促排卵方案选择提供最佳决策。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2013 年 1 月至 2022 年 12 月于中国人民解放军陆军第七十三集团军医院生殖中心接受 IVF/ICSI 治疗的内异症患者,共 2 006 个周期。纳入标准:①患者均经腹腔镜手术或开腹手术确诊,分期标准按照美国生殖医学学会(ASRM)的 AFS 评分体系<sup>[12]</sup>, AFS 评分:Ⅰ期(微小病变):1~5 分;Ⅱ期(轻度):6~15 分;Ⅲ期(中度):16~40 分;Ⅳ期(重度):>40 分。②超促排卵方案为改良长方案或拮抗剂方案。排除标准:①全胚冷冻的患者;②存在甲状腺功能亢进、糖尿病等内分泌疾病的患者。本研究已通过医院伦理委员会审批(审批号:73JYY2024131202)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 病例分组 将患者按照子宫内膜异位症分期分为Ⅰ~Ⅱ期组和Ⅲ~Ⅳ期组,再按照促排卵方案分为两个亚组:改良长方案组和拮抗剂方案组。

1.2.2 促排卵方案 ①改良长方案:月经来潮第 1~2 天肌肉注射长效促性腺素释放激素激动剂(GnRH-

a)3.75 mg(达菲林,法国博福-益普生公司),28 d 后返院抽血查生殖激素,并行阴道超声检查卵泡情况,当双侧卵巢均无>10 mm 卵泡、血清雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)<50 pg/mL、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)<5 U/L、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)<5 U/L 确认达到降调节标准后开始启动,使用人绝经后促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)(丽珠公司)或联合使用重组 FSH(r-FSH, 果那芬,德国默克雪兰诺)150~300 IU 启动,根据患者卵巢反应进行调整。当有 1 个优势卵泡直径≥18 mm 或 2 个优势卵泡直径≥17 mm 时,停用促性腺激素(gonadotropin, Gn),当晚皮下注射重组人绒毛膜促性腺激素 250 μg(rhCG, 艾泽,德国默克雪兰诺)。36~37 h 取卵。②拮抗剂方案:于月经来潮第 2 天开始促排卵,以 r-FSH 或联合 HMG 150~300 IU 启动,注射 Gn 4 d 后抽血查生殖激素,行阴道超声监测卵泡情况,当主导卵泡直径≥12 mm 时开始使用拮抗剂(醋酸西曲瑞克,德国默克雪兰诺)0.25 mg/d 至扳机日。余同改良长方案。

1.2.3 胚胎移植 取卵后第 3 天移植卵裂期胚胎,或第 5 天移植囊胚,术后常规行黄体支持。

1.2.4 妊娠随访 移植 14 d 抽血查 β-hCG 值,>5 U/L 为生化妊娠,移植 28 d 后超声提示宫内孕囊或确诊异位妊娠者为临床妊娠。每取卵周期至少有 1 个存活新生儿分娩即为获得活产,累积活产率=(新鲜+冷冻周期)有活产的周期数/取卵周期数×100%。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 行统计学分析,计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;对基线资料进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM),采用 1:1 临近匹配法分别对不同分期内异症患者改良长方案组与拮抗剂方案组进行匹配,卡钳值为 0.01。采用 Logistic 回归分析各参数与累积活产率的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 匹配前不同分期内异症患者两促排卵方案组比较

匹配前,Ⅰ~Ⅱ期子宫内膜异位症患者中,改良长方案组(934 个周期)和拮抗剂方案组(249 个周期)的年龄、不孕类型、体质量指数(body mass index, BMI)、AFC、FSH、移植次数比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与拮抗剂方案相比,改良长方案组 Gn 天数、Gn 总量、hCG 日内膜厚度、获卵数、成熟卵数、可利用胚胎数、优质胚胎数、移植囊胚率、移植胚胎质量、新鲜周期临床妊娠率、新鲜周期活产率及累积活产率更高, Gn 启动剂量及早期流产率更低( $P < 0.05$ )。Ⅲ~Ⅳ期子宫内

膜异位症患者中,改良长方案组(662个周期)和拮抗剂方案组(161个周期)一般情况比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与拮抗剂方案相比,改良长方案组 Gn 天数、Gn 总量、hCG 日内膜厚度、获卵数、成熟卵数、可利用胚胎数、优质胚胎数、移植囊胚率、移植胚胎数、移植胚胎质量、新鲜周期临床妊娠率、新鲜周期活产率及累积活产率更高,Gn 启动剂量更低( $P < 0.05$ ),早期流产率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

## 2.2 匹配后不同分期内异症患者两促排卵方案组比较

将年龄、不孕年限、不孕类型、BMI、AFC、FSH 和移植次数纳入匹配变量,经 1:1 PSM 后,Ⅰ~Ⅱ期患者改

良长方案和拮抗剂方案各 185 个周期匹配,Ⅲ~Ⅳ期患者改良长方案和拮抗剂方案各 108 个周期匹配,两组一般情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同内异症分期患者匹配后数据均显示,与改良长方案组相比,拮抗剂方案组除 Gn 启动剂量增加外,Gn 天数、Gn 总量、hCG 日内膜厚度、获卵数、成熟卵数、可利用胚胎数、优质胚胎数及移植囊胚率均明显降低( $P < 0.05$ ),受精方式、移植胚胎数及移植胚胎质量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。拮抗剂方案组新鲜周期临床妊娠率、新鲜周期活产率及累积活产率显著下降( $P < 0.05$ ),两组早期流产率无统计学差异( $P > 0.05$ ),见下页表 2。

表 1 匹配前不同分期内异症患者两促排卵方案组比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

临床资料	Ⅰ~Ⅱ期		$t/\chi^2$ 值	P 值	Ⅲ~Ⅳ期		$t/\chi^2$ 值	P 值
	改良长方案	拮抗剂方案			改良长方案	拮抗剂方案		
	(n=934)	(n=249)			(n=662)	(n=161)		
年龄(岁)	31.25 ± 3.48	34.67 ± 4.37	-12.993	<0.001	30.90 ± 3.34	34.05 ± 4.27	-10.119	<0.001
不孕年限(年)	4.29 ± 2.52	4.52 ± 2.96	-1.221	0.222	3.81 ± 2.38	4.54 ± 3.52	-3.117	0.002
不孕类型			14.065	<0.001			23.340	<0.001
原发不孕	500 (53.53)	100 (40.16)			414 (62.54)	67 (41.61)		
继发不孕	434 (46.47)	149 (59.84)			248 (37.46)	94 (58.38)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.70 ± 2.07	21.20 ± 1.96	-3.429	0.001	20.62 ± 2.09	21.01 ± 2.12	-2.166	0.031
AFC(个)	10.66 ± 4.79	6.08 ± 3.26	14.218	<0.001	8.60 ± 4.13	5.08 ± 2.97	10.177	<0.001
FSH(IU/L)	7.42 ± 1.93	9.34 ± 3.80	-11.020	<0.001	7.68 ± 2.48	10.69 ± 5.47	-10.422	<0.001
移植次数(次)			50.678	<0.001			45.143	<0.001
1	764 (81.80)	152 (61.04)			549 (82.93)	95 (59.01)		
2	74 (7.92)	50 (20.08)			56 (8.46)	38 (23.60)		
≥3	96 (10.28)	47 (18.88)			57 (8.61)	28 (17.39)		
Gn 启动剂量(IU)	197.40 ± 38.94	225.00 ± 18.65	-10.854	<0.001	208.69 ± 31.98	225 ± 22.19	-6.123	<0.001
Gn 天数(天)	12.05 ± 2.30	8.50 ± 1.63	22.836	<0.001	12.04 ± 2.03	8.52 ± 1.94	19.890	<0.001
Gn 总量(IU)	2 462.65 ± 595.75	1 925 ± 412.41	13.408	<0.001	2 572.6 ± 558.61	1 926.24 ± 483.98	13.500	<0.001
扳机日子宫内膜厚度(cm)	11.21 ± 2.54	9.88 ± 2.35	7.482	<0.001	11.86 ± 2.35	10.29 ± 2.09	7.775	<0.001
获卵数(个)	9.00 ± 4.24	4.73 ± 2.95	14.958	<0.001	7.76 ± 4.20	3.40 ± 1.87	12.840	<0.001
成熟卵数(个)	7.88 ± 3.90	4.05 ± 2.51	14.743	<0.001	6.80 ± 3.72	3.04 ± 1.69	12.504	<0.001
受精方式			1.870	0.171			2.632	0.105
IVF	739 (79.12)	187 (75.10)			528 (79.76)	119 (73.91)		
ICSI	195 (20.88)	62 (24.90)			134 (20.24)	42 (26.09)		
可利用胚胎数(个)	4.95 ± 3.03	2.63 ± 1.98	11.462	<0.001	4.37 ± 2.92	1.74 ± 1.54	11.038	<0.001
优质胚胎数(个)	3.25 ± 2.42	1.78 ± 1.60	9.112	<0.001	2.94 ± 2.44	1.04 ± 1.10	9.615	<0.001
移植胚胎类型			22.366	<0.001			16.656	<0.001
卵裂期胚胎	785 (84.05)	238 (95.58)			569 (85.95)	157 (97.52)		
囊胚	149 (15.95)	11 (4.42)			93 (14.05)	4 (2.48)		
移植胚胎数(个)	1.68 ± 0.50	1.61 ± 0.54	1.764	0.078	1.66 ± 0.48	1.50 ± 0.57	3.627	<0.001
胚胎质量			22.158	<0.001			15.170	0.001
优质胚胎	761 (81.48)	170 (68.27)			519 (78.40)	103 (63.98)		
优质胚胎 + 差胚胎	101 (10.81)	40 (16.06)			69 (10.42)	25 (15.53)		
差胚胎	72 (7.71)	39 (15.66)			74 (11.18)	33 (20.50)		
新鲜周期临床妊娠	662 (70.88)	96 (38.55)	89.231	<0.001	472 (71.30)	56 (34.78)	75.094	<0.001
新鲜周期早期流产	53 (8.01)	16 (6.67)	7.600	0.006	39 (8.26)	7 (4.35)	1.130	0.288
新鲜周期活产	592 (63.38)	79 (31.73)	80.253	<0.001	426 (64.35)	43 (26.71)	74.862	<0.001
累积活产	663 (70.99)	96 (38.55)	89.916	<0.001	461 (69.64)	49 (30.43)	84.450	<0.001

表 2 匹配后不同分期内异症患者两促排卵方案组比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

临床资料	I ~ II 期		$\chi^2$ 值	P 值	III ~ IV 期		$t/\chi^2$ 值	P 值
	改良长方案	拮抗剂方案			改良长方案	拮抗剂方案		
	(n = 185)	(n = 185)			(n = 108)	(n = 108)		
年龄(岁)	33.50 ± 3.90	33.52 ± 4.07	-0.052	0.958	33.09 ± 3.79	33.04 ± 3.95	0.106	0.916
不孕年限(年)	4.50 ± 2.86	4.64 ± 2.92	-0.464	0.643	4.21 ± 2.71	4.46 ± 3.34	-0.616	0.539
不孕类型			0.394	0.530			<0.001	>0.999
原发不孕	79(42.70)	85(45.95)			53(49.07)	53(49.07)		
继发不孕	106(57.30)	100(54.05)			55(50.93)	55(50.93)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.08 ± 2.12	21.04 ± 1.93	0.219	0.826	21.15 ± 2.03	20.75 ± 1.98	1.459	0.146
AFC(个)	6.80 ± 2.76	6.81 ± 3.37	-0.034	0.973	5.57 ± 2.46	5.79 ± 2.98	-0.573	0.567
FSH(IU/L)	8.36 ± 2.44	8.36 ± 2.48	-0.022	0.982	8.63 ± 3.71	9.05 ± 4.12	-0.782	0.435
移植次数(次)			3.124	0.210			5.293	0.710
1	121(65.41)	119(64.32)			74(68.52)	66(61.11)		
2	27(14.59)	38(20.54)			14(12.96)	27(25.00)		
≥3	37(20.00)	28(15.14)			20(18.52)	15(13.89)		
Gn 启动剂量(IU)	214.46 ± 29.44	224.6 ± 17.77	-4.009	<0.001	218.4 ± 26.06	225.69 ± 21.74	-2.233	0.027
Gn 天数(天)	12.32 ± 2.52	8.32 ± 1.55	18.386	<0.001	12.34 ± 2.26	8.68 ± 1.88	12.981	<0.001
Gn 总量(IU)	2 692.84 ± 636.37	1 882.70 ± 401.85	14.641	<0.001	2 748.61 ± 604.33	1 968.75 ± 482.16	10.483	<0.001
扳机日子宫内膜厚度(cm)	10.93 ± 2.74	9.81 ± 2.30	4.231	<0.001	11.58 ± 2.44	10.26 ± 2.18	4.191	<0.001
获卵数(个)	7.37 ± 4.00	5.17 ± 3.13	5.897	<0.001	6.13 ± 3.49	3.83 ± 1.94	5.981	<0.001
成熟卵数(个)	6.55 ± 3.69	4.34 ± 2.69	6.592	<0.001	5.45 ± 3.10	3.40 ± 1.71	6.035	<0.001
受精方式			0.061	0.806			<0.001	>0.999
IVF	143(77.30)	141(76.22)			78(72.22)	78(72.22)		
ICSI	42(22.70)	44(23.78)			30(27.78)	30(27.78)		
可利用胚胎数(个)	4.27 ± 2.90	2.75 ± 2.10	5.800	<0.001	3.67 ± 2.38	1.93 ± 1.66	6.24	<0.001
优质胚胎数(个)	2.74 ± 2.19	1.85 ± 1.67	4.408	<0.001	2.33 ± 1.99	1.09 ± 1.18	5.572	<0.001
移植胚胎类型			7.922	0.005			11.387	0.001
卵裂期胚胎	162(87.57)	177(95.68)			89(82.40)	105(97.20)		
囊胚	23(12.43)	8(4.32)			19(17.60)	3(2.80)		
移植胚胎数(个)	1.70 ± 0.54	1.60 ± 0.54	1.826	0.069	1.64 ± 0.52	1.58 ± 0.60	0.729	0.467
胚胎质量			3.141	0.208			3.414	0.181
优质胚胎	145(78.38)	131(70.81)			76(70.37)	63(58.33)		
优质胚胎 + 差胚胎	21(11.35)	25(13.51)			14(12.96)	20(18.52)		
差胚胎	19(10.27)	29(15.68)			18(16.67)	25(23.15)		
新鲜周期临床妊娠	123(66.49)	71(38.38)	29.302	<0.001	65(60.19)	37(34.26)	14.563	<0.001
新鲜周期早期流产	11(8.94)	10(14.08)	1.233	0.276	10(15.38)	5(13.51)	0.066	0.798
新鲜周期活产	107(57.84)	60(32.43)	24.109	<0.001	55(50.93)	28(25.93)	14.264	<0.001
累积活产数	119(64.32)	72(38.92)	23.906	<0.001	60(55.55)	31(28.70)	15.970	<0.001

### 2.3 多因素回归分析

利用匹配后数据校正患者基本情况、卵巢储备功能、移植次数等因素后, Logistic 回归分析显示, 促排卵方案是

影响I~II期内异症患者累积活产率的独立影响因素( $P < 0.05$ ), 而促排卵方案、不孕年限是影响III~IV期内异症患者累积活产率的独立影响因素( $P < 0.05$ ), 见下页表3。

表3 不同内异症分期累积活产率影响因素的 Logistic 回归分析

变量	I ~ II 期			III ~ IV 期		
	P 值	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI
改良长方案 vs. 拮抗剂方案	<0.001	2.812	1.828-4.327	<0.001	3.224	1.769-5.878
女方年龄	0.448	0.978	0.922-1.036	0.208	0.949	0.874-1.03
不孕年限	0.909	1.005	0.927-1.089	0.014	0.860	0.763-0.97
继发不孕 vs. 原发不孕	0.443	0.830	0.517-1.335	0.320	1.384	0.730-2.623
BMI	0.842	0.989	0.888-1.102	0.645	1.037	0.887-1.213
AFC	0.294	1.040	0.967-1.118	0.651	0.974	0.871-1.091
FSH	0.320	0.955	0.873-1.045	0.545	0.975	0.900-1.057
移植2次 vs. 移植1次	0.111	0.568	0.283-1.139	0.523	0.750	0.310-1.813
移植3次 vs. 移植1次	0.221	1.557	0.766-3.164	0.051	0.376	0.143-0.991

同时将内异症分期作为变量纳入匹配后总数据的回归模型,Logistic 结果显示促排卵方案、年龄、不孕年限、AFC 是内异症患者累积活产率的独立影响因素( $P < 0.05$ ),而内异症分期对其无显著影响( $P > 0.05$ ),见表4。

表4 内异症累积活产率相关因素的 Logistic 回归分析

变量	P 值	OR	95% CI
III ~ IV 期 vs. I ~ II 期	0.517	0.935	0.765-1.144
改良长方案 vs. 拮抗剂方案	<0.001	3.020	2.319-3.934
女方年龄	0.005	0.960	0.932-0.988
不孕年限	0.009	0.950	0.914-0.987
继发不孕 vs. 原发不孕	0.182	1.155	0.935-1.427
BMI	0.241	1.029	0.981-1.079
AFC	0.001	1.042	1.017-1.068
FSH	0.201	0.978	0.944-1.012
移植2次 vs. 移植1次	0.368	0.856	0.610-1.201
移植3次 vs. 移植1次	0.332	0.842	0.596-1.191

### 3 讨论

子宫内膜异位症患者不孕的发病机制复杂,研究显示激素水平异常、免疫调节失衡和盆腔炎症改变可造成卵母细胞质量下降、胚胎运输障碍以及在位子宫内膜容受性受损等,从而导致女性生育能力减退<sup>[13-14]</sup>。子宫内膜异位症患者行 IVF 的促排卵方案尚存争议。吴春香等<sup>[11]</sup>研究认为内异症患者使用激动剂方案和拮抗剂方案的临床结局无明显差异,但其排除了卵巢储备功能减退的患者,存在样本偏倚。Drakopoulos 等<sup>[15]</sup>的分层分析显示 I ~ II 期内异症患者使用激动剂方案的生化妊娠率、临床妊娠率和活产率较拮抗剂方案有显著升高的趋势,而 III ~ IV 期患者不同促排卵方案的临床结局无显著差异。但一项纳入了 21 项研究的 Meta 分析显示,随机对照研究中激动剂方案可显著提高 III ~ IV 期内异症患者的妊娠率<sup>[8]</sup>。本研究结果显示不同分期的内异症患者,使用改良长方案的新鲜周期活产率及累积活产率均显著高于拮抗剂方案。

目前关于不同内异症分期对妊娠结局的影响尚无定论。早期 Meta 分析显示,III ~ IV 期内异症患者的胚胎种植率及临床妊娠较 I ~ II 期患者显著下降<sup>[16]</sup>,但纳入分析的部分研究关于内异症的诊断依赖于超声而非腹腔镜手术确诊。Zhu 等<sup>[17]</sup>回顾性分析显示子宫内膜

异位症分期是 IVF 临床结局的独立影响因素,病情严重程度与临床妊娠率呈负相关。但也有研究认为 I ~ II 期和 III ~ IV 期子宫内膜异位症患者行 IVF/ICSI 活产率无明显差异<sup>[7]</sup>。本研究结果与此一致,校正混杂因素后,内异症患者病情严重程度对 IVF 累积活产率无显著影响,促排卵方案、年龄、不孕年限、AFC 是新鲜周期累积活产率的独立影响因素。

内异症患者新鲜周期移植使用改良长方案优于拮抗剂方案,考虑可能与下列因素有关,GnRH-a 预处理使得卵泡同步性更好,获卵数及优质胚胎数增多;子宫内膜厚度增加,改善了子宫内膜容受性以利于胚胎植入。

卵巢储备功能是选择控制性促排方案时的重要参考指标<sup>[18]</sup>。部分患者选用拮抗剂的原因考虑为卵巢储备功能减退,避免使用激动剂方案抑制垂体过深致卵巢低反应或取消周期。鉴于卵巢响应水平是影响内异症患者累积活产率的重要因素<sup>[19]</sup>,基于卵巢储备水平的方案选择可能在不同方案活产率的比较中产生偏倚,本研究对年龄和 AFC 等影响卵巢储备的因素进行了匹配和校正,结果表明在卵巢储备水平相似的情况下,激动剂方案的获卵数和累积结局依然高于拮抗剂方案,提示卵巢储备功能不是造成激动剂与拮抗剂差异的决定性因素。另一方面,我中心对于卵巢储备功能减退的内异症患者的分析也显示,改良长方案的新鲜周期临床结局在低响应者中仍优于拮抗剂方案<sup>[20]</sup>。

综上所述,不同分期内异症患者 IVF 超促排卵均可选用改良长方案,以提高新鲜周期累积活产率。内异症患者拮抗剂方案鲜胚移植时需权衡利弊,其适宜移植的条件有待深入研究。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

### 【参考文献】

- [1] 郎景和. 子宫内膜异位症和肿瘤:兼论子宫内膜异位症恶变 [J]. 中华妇产科杂志, 2019,54(9):577-581.
- [2] 黄薇,冷金花,裴天骄,等. 子宫内膜异位症患者生育力保护的中国专家共识(2022 版) [J]. 中华妇产科杂志,2022,57(10):733-739.
- [3] Huang XD, Sun ZY, Yu Q. Impact of endometriosis on embryo quality and endometrial receptivity in women undergoing assisted reproductive technology [J]. Reprod Biol,2023,23(2):100733.

(下转第 60 页)